

MRSA 下気道感染に対する arbekacin 吸入療法と体内動態

内藤 隆志¹⁾・大塚 盛男²⁾・長谷川 鎮雄²⁾¹⁾筑波メディカルセンター病院*²⁾筑波大学臨床医学系呼吸器内科

(平成6年6月24日受付・平成6年8月18日受理)

MRSA 気道感染症患者5例に対し、arbecacin (ABK) 100 mg/日の吸入療法を行い、ABK の血中濃度および尿中排泄量を測定するとともに、臨床的效果を検討し以下の結果を得た。

- 1) 血中濃度は最高でも吸入3時間後1例で0.366 $\mu\text{g/ml}$ であり、その他の4例では検出感度以下であった。
- 2) 1日尿中排泄量は最高で2.33 mg であり、静脈投与における尿中排泄率が約60%であることから体内吸収率は最高でも3.9%と推測された。
- 3) ABK 吸入により2例で菌は消失し、1例で菌量の減少を認めた。
- 4) 1例で吸入開始後4日目より軽度の咽頭不快感を認めたが、吸入は継続可能であり中止にて速やかに症状は消失した。
- 5) 以上より1日100 mg の ABK の吸入は、全身的な抗菌剤治療に抵抗する例には有効な治療法と考えられた。

Key words: arbecacin, 薬物血中濃度, 薬物尿中濃度, MRSA, 吸入療法

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、多くが多剤耐性菌であること、高齢者や宿主の感染防御能の低下した compromised host に発症することが多いことから、現在もっとも重要な院内感染菌の1つである。MRSA は臨床検体の中で喀痰からの検出頻度が高いが、喀痰からの検出は必ずしも MRSA 感染症を示すものではなく、単なる気道へのコロニゼーションであることも多い¹⁾。しかし、高齢者、慢性呼吸器疾患患者、ステロイド剤などによる免疫抑制状態の患者など宿主側の感染防御能が低下している場合には感染症となることも多く治療が必要となる²⁾。また、発症はしていなくても喀痰から MRSA が繰り返し多量に排菌されれば院内感染の感染源として問題となり、治療が必要となる場合もある。その治療には fosfomycin (FOM) と β -ラクタム剤の時間差併用療法、imipenem/cilastatin (IPM/CS) と cefotiam (CTM) の併用、vancomycin (VCM) や arbekacin (ABK) と β -ラクタム剤の併用等さまざまな工夫がされてきている³⁻⁷⁾ が、治療効果は必ずしも十分ではない。また、現在もっとも有効な治療薬である VCM や ABK⁷⁻⁹⁾ は、腎障害、聴力障害等の副作用から長期、多量の全身的使用が困難なことや静脈内投与での気道粘液や喀痰への移行が必ずしも良好

ではないことから、気道に存在する MRSA を十分に排除し得ない場合もある。

今回我々は、種々の抗菌剤の全身的投与にても除菌しなかった MRSA 気道感染症に対して ABK の吸入療法を試み、臨床的有效性を検討するとともに、その安全性を確認するため経時的血中濃度や1日尿中排泄量を測定し、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

平成5年3月、筑波メディカルセンター病院において膿性の喀痰を有し、喀痰培養より頻回に多量の MRSA が検出された入院患者5例(男性3例、女性2例、年齢55~78歳、平均70.4歳、体重44.8 \pm 9.731 kg、Ccr 54 \pm 28.45 ml/min)を対象とした。対象はすべて基礎疾患を有し、心臓弁膜症手術後が2例、陳旧性肺結核症が2例(1例は重症気管支喘息を併し長期ステロイドを併用)、脳内出血1例であり、4例に気管切開がなされていた。栄養は中心静脈栄養が4例(経過中に全例経管栄養に変更)、経口摂取が1例であった(Table 1)。

ABK の吸入は、ABK 注射液 25 mg を10%ピソルポン液 2~10 ml に溶解した吸入液を1日6, 11, 16,

* 茨城県つくば市天久保1-3-1

Table 1. Clinical results of arbekacin inhalation

No./Age/Sex	Underlying diseases	Antibiotics before inhalation	State of respiration	Nutrition	Duration after MRSA (days)	Duration of inhalation (days)	Nebulizer	Bacteriological effect
1. 68, M	Postoperative state of valve replacement	IPM/CS TOB VCM	tracheotomy	IVH→ tubal feeding	22	19	ultrasonic	persisted
2. 55, M	Old tuberculosis Bronchial asthma	MINO CFIX IPM/CS TOB	normal	ordinary	22	15	jet	eradicated
3. 78, F	Old tuberculosis Thoracoplasty	CTM CLDM SBT/CPZ VCM IPM/CS CAZ CDZM FCZ	tracheotomy ventilation	IVH→ tubal feeding	44	19	jet	decreased
4. 73, F	Postoperative state of valve replacement	CZON CLDM IPM/CS VCM	tracheotomy ventilation	IVH→ tubal feeding	13	23	jet	eradicated
5. 78, M	Cerebral vascular disease	IPM/CS FOM	tracheotomy	IVH→ tubal feeding	36	18	ultrasonic	persisted

CFIX: cefixime, CLDM: clindamycin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CAZ: ceftazidime, CDZM: cefodizime, CZON: ceftazone, FCZ: fluconazole

21時の4回(計100mg/日)行った。呼吸条件として4例が気管切開患者(うち2例が人工呼吸器)であるため使用ネブライザーは統一できず、超音波ネブライザー2例、ジェットネブライザー3例を用い、吸入時間が10分になるように液量を調節し吸入した。吸入開始後、体内動態が一定したと考えられる5日後の6, 11, 12, 13, 14時に採血し血清を遠心分離後-20°Cで保存した。同時に1日尿中排泄量を測定するため同日の蓄尿を実施し、攪拌後一部を-20°Cで保存した。

ABK濃度はダイナポット社のTDXシステム(蛍光偏光免疫測定法)を用いて測定し、測定感度は0.2 µg/mlであった¹⁰⁾。

II. 結 果

1) 吸入前の抗生剤について

MRSA検出後ABK吸入開始までの日数は13~44日、平均27.4日間であった。この間の使用抗生剤は、全例にIPM/CSを含め2剤以上、平均4剤の抗生剤が投与され、3例にVCMが使用されていたが、全例ともこれらの抗生剤の治療では菌の消失は認められなかった(Table 1)。

2) MRSAに対するABK吸入の有効性

ABKの吸入は15~23日間行ったが、喀痰、気道分泌物中のMRSAが消失したのは2例で、1例は菌量の減少、2例は不変であった(Table 1)。菌の消失、減少を認めた3例はすべてジェットネブライザーであり、不変の2例は超音波ネブライザーであった。菌量の低下を認めた1例は、その後erythromycinの経口投与のみを行い、吸入終了後10日目以後菌は消失した。なお、菌交代は認められず吸入終了時までABKの感受性は良好であった。痰量については、気管切開者が多く蓄痰が不可能なため判定は困難であった。副作用は、気管支喘息症例の1例で吸入開始後4日目より軽度の咽頭不快感を訴えたが、吸入は継続可

能であり、中止後速やかに症状は消失した。また再入院時にABKを含まない吸入でも同様の症状を訴えておりABKの吸入との関連性は低いと考えられた。吸入による呼吸状態の悪化、アレルギー反応、肝・腎機能を含めた血液生化学的異常は認められなかった。

3) ABK吸入における体内動態

ABK 100 mgの吸入後の血清および尿中の濃度をTable 2に示す。血中濃度は、4例では吸入9時間目まですべての検体で0.2 µg/ml以下の測定感度以下であった。また、1例のみ吸入3時間後に0.366 µg/mlの濃度を示した。尿中濃度は、3例で0.72~2.62 µg/mlの濃度が検出されたが、2例では測定感度以下であり、1日尿中排泄量は最高でも2.33 mg/日であった。

III. 考 案

抗生剤の吸入療法は、全身投与では有効濃度までに薬剤が病巣部位に移行しにくい慢性気道感染症患者や副作用などで全身投与が行えない場合などに行われている¹¹⁾。アミノ酸糖体系抗生剤は緑膿菌など慢性難治性気道感染症の起炎菌に感受性を有しているため選択薬剤となることが多いが、全身投与での気道内への移行が必ずしも十分ではないこと、第8脳神経障害や腎障害などの副作用のために投与量に限度があること、吸入では無味、無臭で比較的刺激性が少なく気道内の菌に対し十分な抗菌力を発揮し得る量を投与可能であることなどから、tobramycin (TOB)やdibekacin等の吸入がよく行われてきた^{12,13)}。

ABKはブドウ球菌由来の不活化酵素にきわめて安定しており、MRSAに対してアミノ配糖体系抗生剤の中でもっとも抗菌力の優れた薬剤である。ABK 100 mgを1時間点滴静注した場合の最高血中濃度は点滴終了直後の約7~8 µg/mlであるが、血中濃度と投与量との間には用量依存性が認められ、最高血中濃

Table 2. Arbekacin concentration in serum and urine

Case	B. W. (kg)	Ccr (ml/min)	Concentration of arbekacin (µg/ml)							U. V. (ml)	Urinary excretion of arbekacin (mg/day)
			serum					urine			
			before	1 h	2 h	3 h	5 h	9 h	day		
1	55	52	<0.2	<0.2	<0.2	0.366	<0.2	<0.2	2.0	1,165	2.33
2	52	51	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	860	<0.172
3	30	14	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	2.6	667	1.734
4	43	59	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	1,886	<0.377
5	44	94	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.72	1,400	1.008

B. W.: body weight, U. V.: urinary volume

度が $12 \mu\text{g/ml}$ 以上、最低血中濃度が $2 \mu\text{g/ml}$ 以上が繰り返されると第 8 脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなることから一般に腎機能正常時には 1 回 100 mg 、1 日 2 回の点滴静注が行われる¹⁴⁾。一方、慢性気道感染症患者に ABK 100 mg を点滴静注すると喀痰中の濃度は $1.15 \sim 1.32 \mu\text{g/ml}$ 、喀痰中への移行率は $3.6 \sim 31.1\%$ 、平均 13.7% になると報告されている⁹⁾が、MRSA に対する ABK の感受性を検討した我々の成績⁵⁾では MIC_{50} 、 MIC_{90} がそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ であったことから、点滴静注では気道に感染する MRSA に対して抗菌力を発揮するのに十分な濃度にならない場合があると考えられ、このような例では吸入療法がよい適応になるのではないかと考えられる。

今回の検討での臨床的有効性は、菌消失率が 40% 、菌量減少も含めた有効率が 60% であり、早期の再発例や菌交代例はなく、対象がいずれも重篤な基礎疾患を有し VCM や IPM/CS 等に抵抗を示した例である点を考えるとほぼ満足すべき結果と考えられる。我々の検討以外にも、塩谷ら¹⁵⁾は 40 例に ABK 1 回 10 mg 、1 日 4 回の吸入療法を行い、 77.8% の菌消失率、 88.9% の有効率であり、VCM 1 回 10 mg 、1 日 4 回吸入の 82.4% の有効率と同等であったとし、中野ら¹⁶⁾も 1 回 167 mg 、1 日 3 回の VCM 吸入で有効率 88% であった報告しており、ABK や VCM の吸入療法の有効率は高いと考えられる。また、菌の消失、減少を認めた 3 例はすべてジェットネブライザーであり、不変の 2 例は超音波ネブライザーであったが、超音波ネブライザーではエロゾル粒子が比較的均一で $1 \sim 5 \mu\text{m}$ と小さいため末梢気道・肺胞レベルにまで到達し、ジェットネブライザーは粒子がより大きいため末梢に到達しにくいとされており、ジェットネブライザーが有効であった理由の 1 つに今回の対象患者では MRSA が比較的中枢の気道に存在していた可能性が推測される。中野ら¹⁶⁾もジェットネブライザーによる VCM 吸入が有効であった理由として同様の可能性を指摘している。今後症例を増やして検討する必要があるが、比較的中枢の気道に菌が存在する例ではジェットネブライザーによる吸入療法が有用ではないかと考えられる。一方、気管支拡張症やびまん性汎細気管支炎など慢性気道感染症を有する患者では末梢気道にも感染する可能性が考えられるが、ABK では超音波ネブライザーによる薬剤の分解の問題はないので、これらの症例では超音波ネブライザーが有用ではないかと考えられる。

ABK 1 回 25 mg 、1 日 4 回の吸入での血中濃度は、最高でも吸入 3 時間後の $0.366 \mu\text{g/ml}$ であり大部分

が測定感度以下であった。また、1 日尿中排泄量も最高で 2.33 mg/日 であり、点滴静注時の腎排泄率が $\text{Ccr } 50 \text{ ml/min}$ では約 60% とされている¹⁷⁾ ことから最大でも吸入量の約 3.9% が体内に吸収され排泄されたと推測され、ABK 吸入による体内への吸収は少ないと考えられる。野口¹⁸⁾は、TOB 60 mg の吸入による尿中排泄率は 4.7% と報告しており、今回の成績もこの報告と一致していた。アミノ配糖体剤の吸収は肺胞レベルで濃度依存性に行われるとされており、超音波ネブライザーでは末梢気道・肺胞レベルにまで薬剤が到達し着床するために吸収されやすいが、ジェットネブライザーは粒子がより大きく到達しにくいと吸収され難いと報告されている¹⁷⁾。今回の成績でも血中濃度 $0.366 \mu\text{g/ml}$ を示した 1 例や尿中排泄が認められた 3 例中 2 例は超音波ネブライザーを用いた症例であり、この報告に一致していた。

抗生剤吸入療法の問題点の 1 つに気道刺激や過敏症があり、気管支喘息などの閉塞性肺疾患患者では kanamycin や gentamicin の吸入で気道閉塞が増強されることが報告¹⁹⁾され、気管支拡張剤の併用が推奨されている。今回の検討では気管支拡張剤は併用しなかったが、気管支喘息の 1 例に軽度の咽頭刺激を認めたのみで他には副作用は認められなかった。ABK 注射製剤が無臭で、pH はほぼ 7.0 、血漿との浸透圧比もほぼ 1.0 である²⁰⁾ ため刺激性が少なかったと考えられるが、これらの疾患における ABK 吸入時の気管支拡張剤との併用については今後の検討課題と思われる。

今回の検討から、ABK の吸入療法は有効性が高く、体内への吸収が少ないため安全性も高いことが明らかとなった。全身的な抗生剤投与に抵抗する症例や副作用の面などから全身投与が選択しにくい MRSA 気道感染症に対し有用な治療法であり、症例によっては吸入量の増量も十分可能と考えられる。しかし、MRSA に対する有効な薬剤の乱用による耐性菌の増加には注意しなければならず、対象患者の選択基準や薬剤の沈着部位、沈着率、局所の薬剤濃度、体内吸収率などをふまえた至適吸入量や至適吸入法などは今後さらに検討されなければならない課題と考えられる。

文 献

- 1) 小田切繁樹: MRSA の呼吸器感染症。日内会誌 81: 1620~1628, 1992
- 2) 中浜 力, 黒川幸徳, 藤井千穂, 副島林造: MRSA 院内流行と呼吸器感染。最新医学 44: 2522~2559, 1989
- 3) 内藤隆志, 高橋伸慎, 亀山昌明, 長谷川鎮雄: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌敗血症の一

- 例。基礎と臨床 20: 7019~7025, 1986
- 4) 長谷川鎮雄, 吉澤靖之, 中井利昭, 澤畑辰男, 村井哲夫, 岩田 敏, 高橋 寛: 茨城県における MRSA 感染症の実態。Chemotherapy 39: 49~58, 1991
 - 5) 大塚盛男, 他 (9 施設および関連施設): 茨城県における MRSA 感染症に対する併用療法についての検討。Jpn J Antibiotics 47: 101~109, 1994
 - 6) 島田 馨, 他 (29 施設および関連施設): MRSA 感染症に対する IPM/CS と CTM の併用における臨床的検討。Chemotherapy 40: 654~672, 1992
 - 7) 稲松孝思: MRSA 感染症の化学療法。日内会誌 81: 1662~1667, 1992
 - 8) 吉田俊明, 山本真志, 大石和徳, 田口幹雄, 井手政利, 渡辺貴和男, 松本慶蔵: 新アミノ配糖体抗生物質 HBK の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-1): 332~343, 1986
 - 9) 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 菅野治重: MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床研究。Chemotherapy 40: 86~101, 1992
 - 10) 三富奈由, 小宮 泉, 石渡信由, 高杉益充: アルベカシンの体液内濃度測定法。化学療法の領域 9: 2184~2191, 1993
 - 11) 宇塚良夫: 抗生物質吸入療法。呼吸 5: 557~563, 1986
 - 12) 沖 和彦, 木浦勝行, 堀口 隆, 宮本宏明, 原田淳一, 長田高寿: アミノ配糖体抗生剤の吸入療法 トブラマイシンの吸入療法の検討。基礎と臨床 19: 5889~5894, 1985
 - 13) 人見滋樹, 他 (17 施設): Dibekacin の吸入療法に関する検討—吸入後の肺組織内および血中薬剤濃度の経時的变化を中心に—。基礎と臨床 20: 2439~2422, 1986
 - 14) 笠井隆夫, 河原政雄, 高杉益充: アミノ配糖体剤 Arbekacin の臨床薬理。化学療法の領域 7: 536~542, 1991
 - 15) 塩谷謙司, 林 泉, 桜井雅紀, 大橋泰彦: 気管ストーマを有する MRSA 保菌者に対する ABK (A 法), VCM (V 法) の吸入療法比較試験。Chemotherapy 40: 698, 1992
 - 16) 中野明彦, 他: MRSA に対する塩酸バンコマイシン吸入療法の有効性とその限界。Chemotherapy 40: 481~490, 1992
 - 17) 野口行雄: 抗生物質の気管支・肺胞系における吸入に関する研究。Chemotherapy 30: 425~436, 1982
 - 18) 公文裕巳, 水野全裕, 那須良次, 津川昌也, 岸 幹雄, 大森弘之: Arbekacin の健康成人並びに腎機能障害患者における薬動態学的検討。Jpn J Antibiotics 42: 200~207, 1989
 - 19) Dally M B, Kurrle S, Breslin B X: Ventilatory effects of aerosol gentamicin. Thorax 33: 54~56, 1978
 - 20) 森 征一, 細井 薫, 堀内幸生, 高杉益充: 硫酸アルベカシンおよびハベカシン注射液の特性と安定性。化学療法の領域 7: 742~747, 1991

Efficacy and pharmacokinetics of arbekacin administered by inhalation to patients with lower respiratory tract MRSA infections

Takashi Naito¹⁾, Morio Ohtsuka²⁾ and Shizuo Hasegawa²⁾

¹⁾Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba, Ibaraki 305, Japan

²⁾Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

We treated 5 patients with respiratory tract MRSA infections with arbekacin administered by inhalation of 100 mg to investigate its clinical efficacy, serum levels and pharmacokinetics. The results were as follows:

1) The serum level of the drug reached the maximum concentration of 0.366 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 1 patient 3 h after inhalation, but was below the detection limit in 4 other patients.

2) The maximum daily urinary excretion was 2.33 mg, suggesting that the *in vivo* absorption rate would be 3.9% as the maximum, taking into consideration the fact that the urinary recovery rate was about 60% after the intravenous administration.

3) Bacteria disappeared in 2 patients and decreased in one after inhalation of arbekacin.

4) One patient complained of slight pharyngeal discomfort 4 days after the initiation of treatment, but therapy was continued and the symptom disappeared rapidly after treatment was finished.

5) Inhalation of arbekacin at a daily dose of 100 mg was therefore thought to be effective in patients who do not respond to systemic antimicrobial therapy.